

Streptonigrin関連化合物の合成研究

著者	小塚 厚人
号	75
発行年	1972
URL	http://hdl.handle.net/10097/15631

氏 名 (本 籍) こ づか あつ と
小 塚 厚 人

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 7 5 号

学位授与年月日 昭 和 4 7 年 1 2 月 1 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 Streptonigrin 関連化合物の合成
研究

(主 査)

論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 竹 本 常 松

教授 山 中 宏

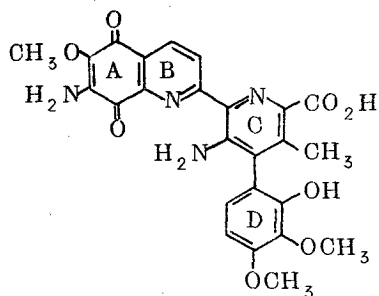
論文内容要旨

1929年, Fremingはアオカビの一種である *Penicillium notatum* の培養液中よりグラム陽性菌の発育を阻止する物質を見出し, penicillinと名付け, 1940年に至り Florey等により penicillinの再発見がなされて以来, 数々の抗生物質が発見され, その数は現在まで2,000種を越えているが, その構造が解明出来たのは1,000種にも達していない。

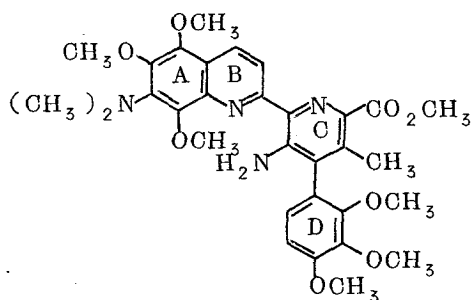
1960年, RaoおよびCullenは *Streptomyces flocculus* の培養液よりメタノール中の紫外吸収スペクトルにおいて極大値245, 380nmを示す黒褐色の結晶を単離し, streptonigrinと名付た。ついで1963年にRao, BiemannおよびWoodwardは化学的手段ならびに核磁気共鳴スペクトル法, 質量分析法等の物理的手段を用いて, streptonigrinは特異な構造式(1)を有することを提唱した。

そこで, 著者はグラム陽性菌および陰性菌に抗菌力を有し, かつ抗腫瘍性のある特異な構造を有する streptonigrinに興味を持ち, その全合成ならびに天然物から誘導される hexamethyldihydrostreptonigrin (2)の合成を試みるとともに関連化合物の薬理作用の検討を行なった。

Chart 1



(1)

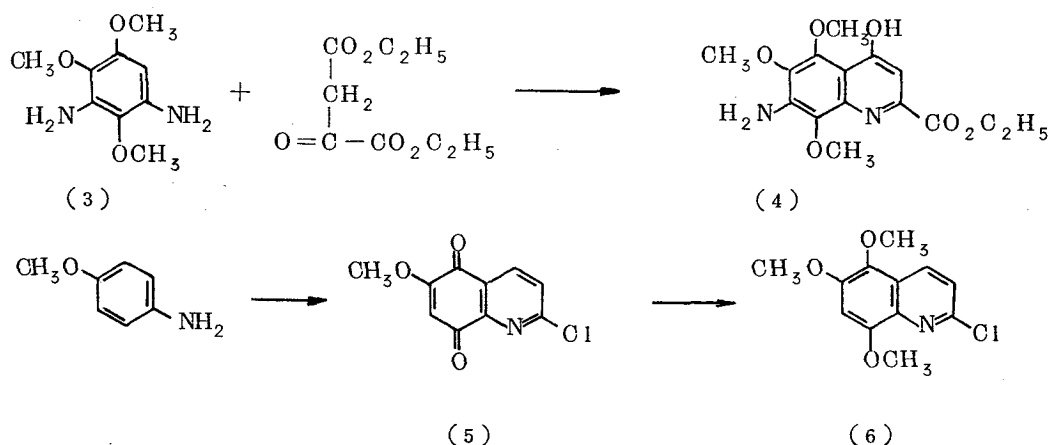


(2)

Streptonigrinの合成にあたってChart 1で示されるように, それぞれA, B, C, D環と名付けAB環, CD環を別個に合成した後両者を縮合させる方法, あるいはキノリン誘導体と活性メチレンを有する化合物とを縮合させピリジン環を一挙に合成する方法等が考えられる。いずれにしても streptonigrinの合成において困難と考えられるのは, 全骨格の合成, アミノキノン部分の合成およびピリジン環への置換基の導入である。

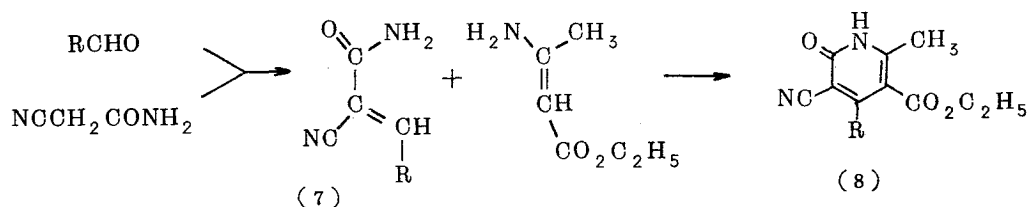
まず streptonigrin の AB 環, すなわちキノリン誘導体の合成を検討した。最初に亀谷等は 2, 4, 5-trimethoxy-*m*-phenylenediamine (3) を得ているので, 本物質 (3) とオキザロ酢酸ジエチルとを Conrad-Limpach 反応に付し, 低収率ながらも ethyl 7-amino-4-hydroxy-5, 6, 8-trimethoxyquinoline-2-carboxylate (4) の合成に成功した。また *p*-アニシジンを原料として Skraup 反応を応用し AB 環の desamino 体に相当する 2-chloro-6-methoxyquinoline-5, 8-dione (5) の合成に成功したが, いずれも C 環との結合を行なうには至らなかった。ついで化合物 (5) は好収率で (6) に導びく事が出来た。

Chart 2



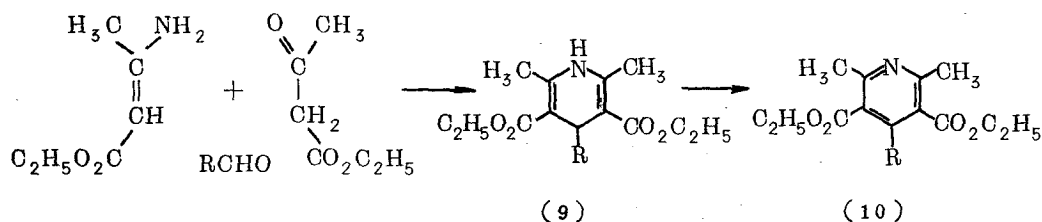
つぎに streptonigrin の合成において最も困難と考えられるピリジン誘導体を中心とする CD 環の合成法を検討した。著者の試みた 4-phenylpyridine 誘導体の合成法はいずれも Hantzsch 型合成法に属するものであるが, (i) α -cyanocinnamide 誘導体を中間体とする方法, (ii) 本来の Hantzsch 型合成法によるもの, (iii) Claisen-Schmidt 反応成績体を中間体とする方法とに大別する事が出来る。すなわち (i) 法としてはベンズアルデヒド誘導体とシアノアセトアミドとを縮合させ, 得られた α -cyanocinnamide 誘導体 (7) と ethyl 3-aminocrotonate とを縮合させ dihydropyridone 誘導体を得, さらに本物質は希硝酸により酸化を受けピリドン体 (8) に導びく事が出来た。

Chart 3



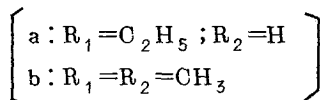
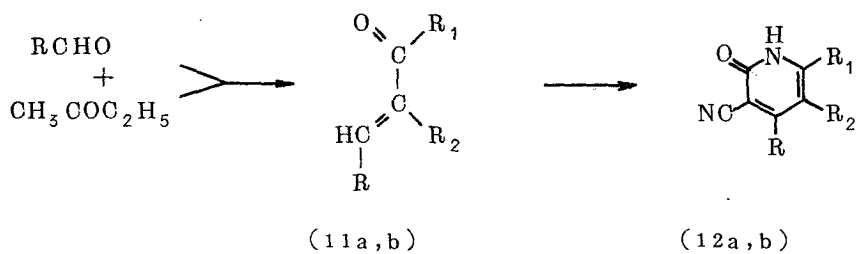
つぎに本来のHantzsch型合成法による方法はCourts等の改良法により試みた。本法によると酢酸中で縮合させるために樹脂化し易く、かつ長時間を要するため、酢酸を用いずにピペリジン触媒の存在下ベンズアルデヒド誘導体、アセト酢酸エチルエステルおよびethyl 3-aminocrotonateの等量を溶融する事により比較的短時間かつ好収率で1,4-dihydropyridine誘導体(9)に導びく事が出来た。なお本化合物(9)は希硝酸によりほぼ定量的に(10)となるが、フェノール性水酸基を有する化合物の場合には分解反応が起こり好結果は得られなかった。

Chart 4



ついでClaisen-Schmidt 反応成績体を中間体とする方法を検討した。すなわちベンズアルデヒド誘導体をメチルエチルケトンと縮合させ α, β -不飽和ケトン誘導体(11a, b)に導びき、さらに本物質をシアノアセトアミドと縮合させる事により2-ピリドン誘導体(12a, b)の合成に成功した。これらピリドン誘導体はオキシ臭化リンあるいはオキシ塩化リンにより容易にそれぞれ対応する2-ハロゲノピリジン誘導体に導びかれる。

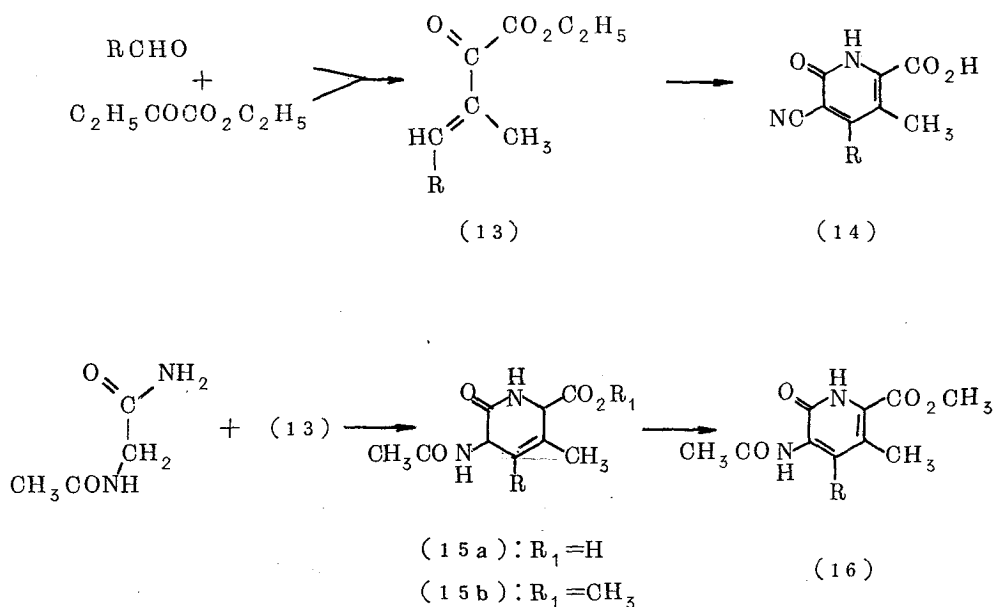
Chart 5



そこで6位のメチル基をカルボキシル基へ変換する方法を試み、二酸化ゼレン酸化により2-bromo-3-cyano-5-methyl-4-phenylpyridine-6-carboxyaldehydeに導びく事に成功したが低収率であったので、直接6位にカルボキシル基の導入を試みた。すなわちメ

チルエチルケトンの代わりに ethyl 2-oxobutyrate を用い、ベンズアルデヒド誘導体と縮合させ、 α, β -不飽和ケトエステル体 (13) に導びき、さらに本物質 (13) とシアノアセトアミドとを縮合させ 2-pyridone-6-carboxylic acid 誘導体 (14) を得る事に成功した。また 3 位のシアノ基の代わりにアミノ基を導入する目的で、先に得られた化合物 (13) と aceturic amide とをソジウムメトキサイドを用いて縮合させ dihydropyridone 体 (15a) に導びき、さらに化合物 (15b) を酸化白金による脱水素反応に付し, methyl 3-acetamido-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5-methyl-2-pyridone-6-carboxylate (16) に導びくことに成功した。

Chart 6

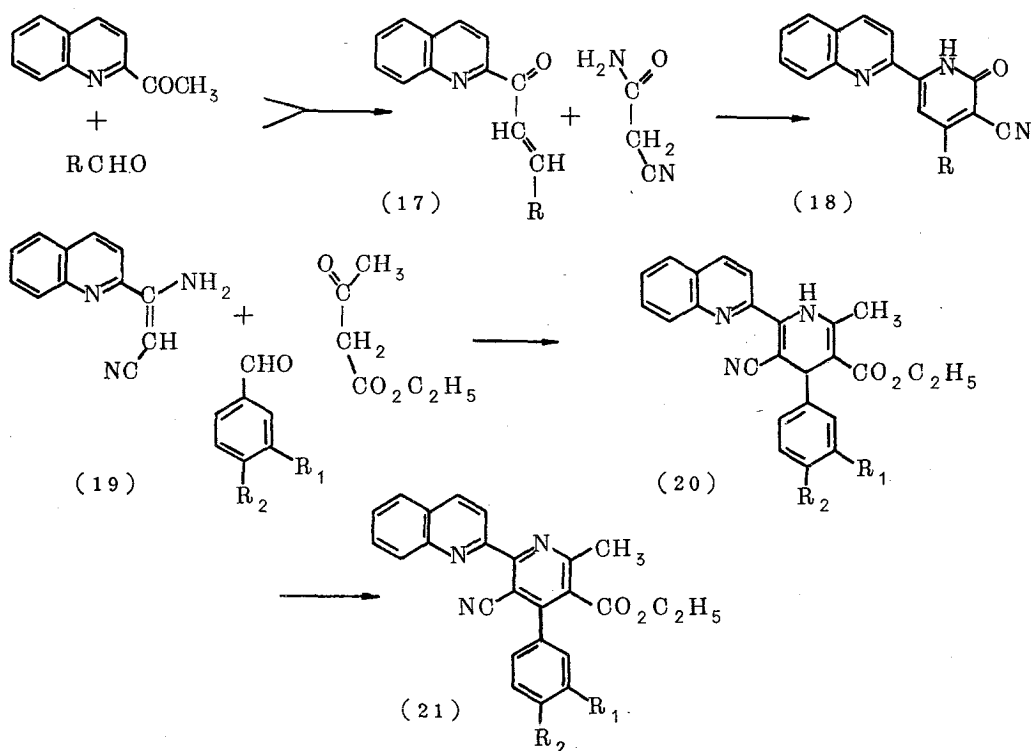


最後に一挙に ABCD 環を有する化合物の合成法を検討した。まず 2-ブロモキノリンと 2-ブロモピリジン誘導体の Ullmann 反応により、目的とする 2,3-dimethyl-4-phenyl-6-(2-quinolylyl)pyridine の合成に成功したが、ポリ置換基を有する化合物間の Ullmann 反応を行なうには至らなかった。ついで 2-アセチルキノリンとベンズアルデヒド誘導体とを縮合させ化合物 (17) に導びき、本物質をシアノアセトアミドと縮合させる事によりピリドン誘導体 (18) に導びくことが出来た。しかし本法によるとニトリル基の位置が好ましい位置に存在していないので別途合成法を試みた。

すなわちアミノニトリル体 (19), アセト酢酸エチルエステルおよびベンズアルデヒド誘導体を酢酸-ピペリジンの存在下油浴中で溶解させる方法を試み ABCD 骨格を有する 1,4-dihy-

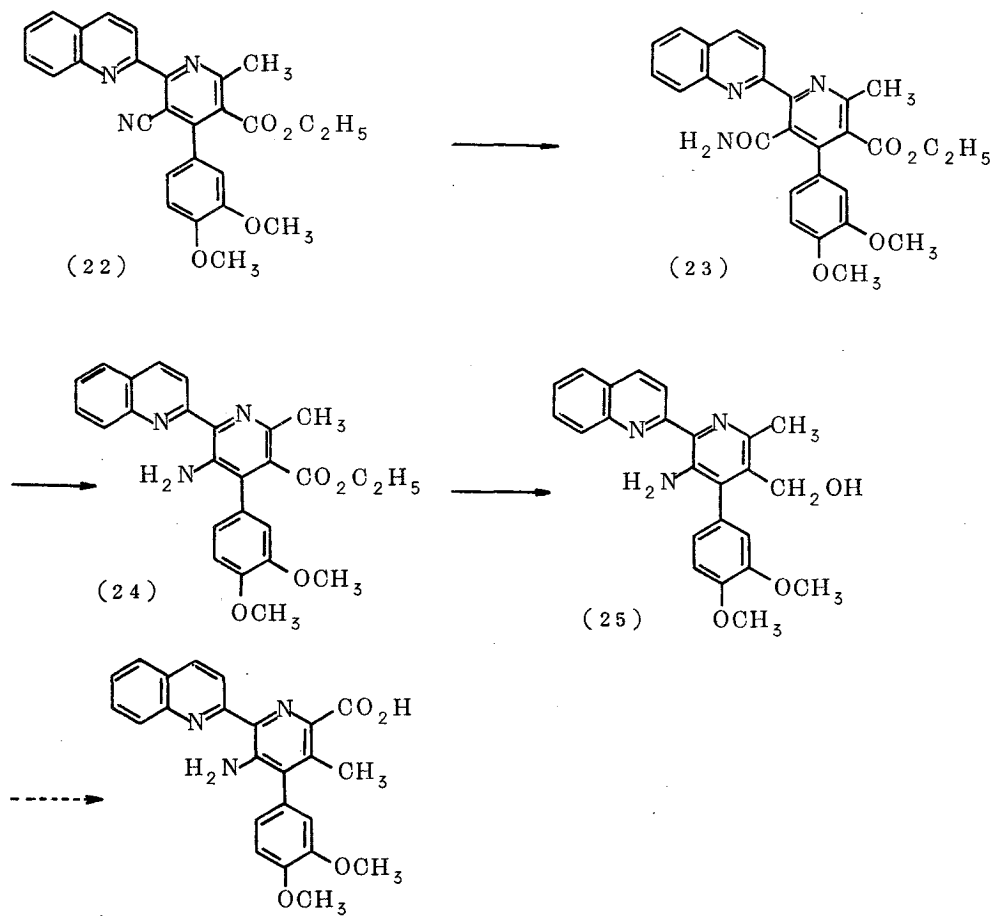
dro 誘導体(20)の合成に成功した。なお本物質(20)は酢酸水銀あるいはクロム酸-酢酸により酸化を受けピリジン誘導体(21)を生成した。

Chart 7



さらに streptonigrin の C 環と同一置換基に導びくべき化合物(22)の加水分解を試みた。10%塩酸、濃塩酸あるいは10%水酸化ナトリウム液とともに還流したが原料回収であったので水冷下濃硫酸による方法を試みたところ、目的とするアミド(23)を得る事が出来た。ついで水酸化カリウム水溶液中(23)の Hofmann 反応を試み、アミノ誘導体(24)の合成に成功した。つぎに化合物(24)のエステル基を水素化リチウムアルミニウムで還元し、アルコール体(25)となしクロリドを経てメチル基に導びかんとしたが、チオニルクロリドで処理する際分解反応が起こり好結果を得る事は出来なかつた。またアルコール体(25)をフェニルイソシアナートと処理して還元的メチル化を試みたが目的物を得る事は出来なかつた。

Chart 8



結局 streptonigrin (1) および hexamethyl 誘導体 (2) の全合成には成功しなかったが, streptonigrin の合成経路を開拓するとともに, 全置換基を有するピリジン核の反応性ならびにそれに至る合成経路について種々の興味ある知見が得られたものとする。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は *Streptomyces flocculus* より産出される抗腫瘍性物質 streptonigrin および天然物から誘導される hexamethyldihydrostreptonigrin の合成, あわせて関連化合物の合成開発を目的として行なつたものである。

streptonigrin は特異な構造を有しており, actinomycin, mitomycin, rifamycin 同様構造式中に共通な aminoquinone 部分が存在し, この単位が抗腫瘍活性と密接な関係を有することを暗示している。

本論文では, streptonigrin の合成についてキノリン誘導体, 4-phenylpyridine 誘導体を別個に合成した後両者を縮合させる方法, あるいはキノリン誘導体と活性メチレンを有する化合物とを縮合させピリジン環を一挙に合成する方法について検討を行なっている。すなわちキノリン誘導体の合成としては ethyl 7-amino-4-hydroxy-5,6,8-trimethoxyquinoline-2-carboxylate および 2-chloro-6-methoxyquinoline-5,8-dione の合成に成功した。つぎに streptonigrin の合成において最も困難と考えられるピリジン環の合成あるいはピリジン環への置換基の導入を i) Hantzsch 型合成法, ii) α -cyanocinnamide 誘導体を中間体とする方法および iii) Claisen-Schmidt 反応成績体を中間体とする方法について検討を行ない, methyl 3-acetamido-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5-methyl-2-pyridone-6-carboxylate の合成をはじめ種々の 5 置換ピリジン誘導体の合成を行なつた。最後に全骨格を有する化合物としては Hantzsch 型合成法により 3-cyano-5-ethoxycarbonyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-(2-quinolyl)pyridine の合成に成功し, さらに本物質の加水分解および Hofmann 反応を試み, streptonigrin のピリジン環合成への接近に成功した。

以上, streptonigrin の合成への経路を開拓するとともに, 5 置換ピリジン誘導体の合成法ならびに反応性について種々の興味ある新知見を論述したものであり, 学位論文として価値あるものと認める。